

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Melatonin Neurim 2 mg forðatöflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 2 mg melatónín.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 80 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Melatonin Neurim er ætlað sem einlyfja meðferð til skamms tíma við frumkomnu svefnleysi sem einkennist af litlum svefngæðum hjá sjúklingum á aldrinum 55 ára eða eldri.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg einu sinni á dag, 1-2 klst. fyrir háttatíma og eftir mat. Halda má áfram með þann skammt í allt að þrettán vikur.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Melatonin Neurim hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára.

Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í kafla 5.1.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi, á hvaða stigi sem er, á lyfjahvörf melatóníns. Gæta ber varúðar þegar melatónín er gefið sjúklingum sem þannig er ástatt um.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engin reynsla er af notkun Melatonin Neurim hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Upplýsingar hafa verið birtar um umtalsverða hækkun á eigin framleiddu melatóníni yfir daginn vegna minnkaðrar úthreinsunar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Neurim fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku. Kyngja skal töflunum heilum til að lyfið losni út í líkamann yfir lengri tíma. Ekki skal mylja eða tyggja töflurnar til að auðveldara sé að kyngja.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Melatonin Neurim getur valdið svefndrunga. Því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar svefndrunga eru líklegar til að stofna öryggi í hættu.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Melatonin Neurim fyrir fólki með sjálfsnæmissjúkdóma. Því er ekki mælt með notkun Melatonin Neurim fyrir sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóma.

Melatonin Neurim inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### Lyfjahvarfamilliverkanir

- Melatónín hefur reynst örva CYP3A *in vitro* þegar þéttni er meiri en við meðferðaraðstæður. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða er mikilvæg í klínísku tilliti. Ef örvun verður getur það leitt til þess að plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða minnki.
- Melatónín örvar ekki CYP1A-ensím *in vitro* þótt þéttni sé meiri en við meðferðaraðstæður. Því er ekki talið líklegt að nokkrar milliverkanir sem máli skipta verði milli melatóníns og annarra virkra efna af völdum áhrifa melatóníns á CYP1A-ensím.
- Melatónín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP1A-ensíma. Þess vegna geta komið fram milliverkanir milli melatóníns og annarra virkra efna vegna áhrifa þeirra á CYP1A-ensím.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota flúvoxamín sem hækkar mæligildi melatóníns (þannig að AUC hækkar 17-falt og  $C_{max}$  í sermi hækkar 12-falt) með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP) ísóensímanna CYP1A2 og CYP2C19 í lifur. Forðast ber þá samsetningu.
- Gæta skal varúðar ef sjúklingar nota 5- eða 8-metoxýpsóralen (5 og 8-MOP) sem hækka melatóníngildi með því að hefta umbrot þess.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka címetidín, CYP2D-hemil sem eykur plasmagildi melatóníns með því að hefta umbrot þess.
- Sígarettureykingar geta lækkað melatóníngildi vegna örvunar á CYP1A2.
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka östrógen (t.d. sem getnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð) þar sem það eykur mæligildi melatóníns með því að hefta umbrot þess fyrir tilstilli CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemlar á borð við kínólóna geta leitt til aukinnar útsetningar fyrir melatóníni.
- CYP1A2-örvar á borð við karbamazepín og rifampicín geta dregið úr þéttni melatóníns í plasma.
- Birt hefur verið mikið magn upplýsinga um áhrif adrenvirkra örva/hemla, ópíumörva/-hemla, þunglyndislyfja, prostaglandínhemla, bensódíasepína, trýptófans og áfengis á innræna melatónínseytingu. Ekki hefur verið rannsakað hvort þessi virku efni trufla lyfhrif eða lyfjahvörf Melatonin Neurim eða öfugt.

## Lyfhrifamiliverkanir

- Ekki ber að neyta áfengis með Melatonin Neurim því að það dregur úr verkun Melatonin Neurim á svefn.
- Melatonin Neurim gæti aukið slævandi eiginleika bensódíasepína og jafnframt svefnlyfja sem ekki innihalda bensódíasepín, á borð við zaleplon, zolpídem og zópíklón. Í klínískri prófun komu fram skýrar vísbendingar um skammvinna lyfhrifamiliverkun milli Melatonin Neurim og zolpídem einni klukkustund eftir samhliða skammtagjöf. Samhliða gjöf olli aukinni skerðingu á athygli, minnisgáfu og samhæfingu miðað við að gefa zolpídem eitt sér.
- Í rannsóknnum hefur Melatonin Neurim verið gefið samhliða tíoríðazíni og ímípramíní, virkum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamiliverkanir fundust í hvorugu þessara tilvika. Hins vegna olli samhliða gjöf Melatonin Neurim því að sjúklingum fannst aukin ró færast yfir sig og að þeir ættu erfiðara með að sinna verkefnum miðað við ímípramín eitt sér, og sjúklingum fannst þeir vera „vankaðri“ miðað við tíoríðazín eitt sér.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun melatóníns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Vegna skorts á klínískum upplýsingum er ekki mælt með að lyfið sé notað á meðgöngu eða fyrir konur sem hyggja á þungun.

### Brjóstagjöf

Innrænt melatónín hefur mælst í brjóstamjólk og þess vegna seyntist utanaðkomandi melatónín líklega í mjólk hjá konum. Fyrirliggjandi eru upplýsingar, sem fengist hafa með notkun dýralíkana, þ.m.t. nagdýra, sauðfjár, nautgripa og prímata, sem benda til þess að melatónín berist frá móður til fósturs um fylgjuna eða í mjólk. Því er ekki mælt með að konur sem eru að taka melatónín hafi barn sitt á brjósti.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Melatonin Neurim hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Melatonin Neurim getur valdið svefndrunga og því ber að nota lyfið með varúð ef afleiðingar svefndrunga eru líklegar til þess að stofna öryggi í hættu.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Öryggisyfirlit

Í klínískum prófunum (þar sem alls 1.931 sjúklingur tók Melatonin Neurim og 1.642 sjúklingar tóku lyfleysu), tilkynntu 48,8% sjúklinga sem fengu Melatonin Neurim um aukaverkun samanborið við 37,8% þeirra sem tóku lyfleysu. Sé borið saman hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir á hverjum 100 sjúklingavikum var hlutfallið hærra hjá þeim sem tóku lyfleysu en þeim sem tóku Melatonin Neurim (5,743 – lyfleysa á móti 3,013 – Melatonin Neurim). Algengustu aukaverkanir voru höfuðverkur, nefkoksþólga, bakverkur og liðverkir, og töldust þær algengar samkvæmt skilgreiningu MedDRA, bæði hjá hópnum sem fékk Melatonin Neurim og hópnum sem fékk lyfleysu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum prófunum og utan þeirra eftir markaðssetningu.

Í klínískum prófunum tilkynntu alls 9,5% sjúklinga sem fengu Melatonin Neurim um aukaverkun samanborið við 7,4% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Að því er varðar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum prófunum eru eingöngu þær aukaverkanir sem vart varð hjá sjúklingum jafnoft eða oftar en við notkun lyfleysu taldar með hér fyrir neðan.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $<1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum                 | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar                                                                             | Mjög sjaldgæfar                                                                                                                                                                                                 | Tíðni ekki þekkt: (Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.) |
|----------------------------------------|---------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra |               |          |                                                                                        | Ristill                                                                                                                                                                                                         |                                                                            |
| Blóð og eitlar                         |               |          |                                                                                        | Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð                                                                                                                                                                                    |                                                                            |
| Ónæmiskerfi                            |               |          |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 | Ofnæmisviðbrögð                                                            |
| Efnaskipti og næring                   |               |          |                                                                                        | Þríglýseríðdreymi, kalsíumlækkun í blóði, natríumlækkun í blóði                                                                                                                                                 |                                                                            |
| Geðræn vandamál                        |               |          | Bráðlyndi, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði | Breytt skaplyndi, árásgirni, óróleiki, grátur, streitueinkenni, vistarfíring, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, þunglyndi                                                                           |                                                                            |
| Taugakerfi                             |               |          | Mígreni, höfuðverkur, svefnhöfgi, skynhreyfiofvirkni, sundl, svefnhöfgi                | Yfirlið, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi                                                                                                               |                                                                            |
| Augu                                   |               |          |                                                                                        | Minnkuð sjónskerpa, óskýr sjón, aukin táraseyting                                                                                                                                                               |                                                                            |
| Eyru og vöndarhús                      |               |          |                                                                                        | Svimi bundinn líkamsstöðu, svimi                                                                                                                                                                                |                                                                            |
| Hjarta                                 |               |          |                                                                                        | Hjartaöng, hjartsláttarónot                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
| Æðar                                   |               |          | Háþrýstingur                                                                           | Hitakóf                                                                                                                                                                                                         |                                                                            |
| Meltingarfæri                          |               |          | Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartruflun, munnsár, munnþurrkur, ógleði | Vélindabakflæði, kvillar í meltingarfærum, blöðrur á munnslímhúð, tungusár, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, uppbemba, ofseyting munnvatns, andremma, óþægindi í kviði, magakvillar, magabólga |                                                                            |
| Lifur og gall                          |               |          | Gallrauðadreyri                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            |

| Flokkun eftir líffærum                            | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar                                                      | Mjög sjaldgæfar                                                                                | Tíðni ekki þekkt: (Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.) |
|---------------------------------------------------|---------------|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Húð og undirhúð                                   |               |          | Húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, almennur kláði, húðþurrkur | Exem, hörundsroði, húðbólga á höndum, psoriasis, almenn útbrot, útbrot með kláða, naglakvillar | Ofsabjúgur, munnbjúgur, tungubjúgur                                        |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            |               |          | Verkur í útlim                                                  | Liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sinadrættir að nóttu                                       |                                                                            |
| Nýru og þvágfæri                                  |               |          | Sykur í þvagi, prótein í þvagi                                  | Of mikil þváglat, blóð í þvagi, þváglat að nóttu                                               |                                                                            |
| Æxlunarfæri og brjóst                             |               |          | Tíðalokaeinkenni                                                | Sístinning, bólga í blöðruhálskirtli                                                           | Mjólkurflæði (galactorrhoea)                                               |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað |               |          | Þröttleysi, brjóstverkur                                        | Þreyta, verkir, þorsti                                                                         |                                                                            |
| Rannsóknaniðurstöður                              |               |          | Óeðlileg lifrarpróf, þyngdaraukning                             | Aukin lifrarendím, óeðlileg blóðsölt, óðlilegar rannsóknaniðurstöður                           |                                                                            |

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

## 4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um fáein tilfelli ofskömmunar eftir markaðssetningu. Svefnhöfgi var það meintilvik sem oftast var tilkynnt um. Flest tilfelli voru væg til miðlungi alvarleg. Melatonin Neurim hefur verið gefið í 5 mg dagskömmum í klínískum prófunum í 12 mánuði án þess að marktækar breytingar yrðu á eðli þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um.

Birtar hafa verið upplýsingar um gjöf allt að 300 mg dagskammta af melatóníni án þess að af því hafi hlotist klínískt marktækar aukaverkanir.

Í tilvikum um ofskömmun má búast við svefnþröng. Búist er við að úthreinsun virka efnisins ljúki á 12 klst. eftir inntöku. Ekki er þörf á neinni sérstakri meðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, melatonin viðtakaörvar, ATC flokkur: N05CH01

Melatonín er hormón sem fyrirfinnst í náttúrunni og framleitt er af heilaköngli (*glandula pinealis*) og er skylt serótónín í uppbyggingu. Lífeðlisfræðilega eykst seyting melatóníns stuttu eftir að dimmir, nær hámarki kl. 2-4 eftir miðnætti og minnkar síðari helming nætur. Melatónín tengist stjórnun á dægursveiflum og lengdaraðlögun þeirra að birtu-myrkurshringrásinni. Það hefur einnig svæfandi áhrif og eykur svefnhneigð.

#### Verkunarháttur

Virgni melatóníns við MT1, MT2 og MT3 viðtaka er talin eiga þátt í svefnhvetjandi eiginleikum þess þar sem þessir viðtakar (einkum MT1 og MT2) eiga þátt í að stjórna dægursveiflum og svefni.

#### Rök fyrir notkun

Þar sem melatónín gegnir hlutverki í stjórn á svefni og dægursveiflu, og þar sem eigin melatónínframleiðsla minnkar með aldrinum, getur melatónín gagnast vel til að bæta svefngæði, og þá einkum hjá sjúklingum sem eru eldri en 55 ára og haldnir frumkomnu svefnleysi.

#### Verkun og öryggi

Í klínískum prófunum, þar sem sjúklingar sem haldnir voru frumkomnu svefnleysi fengu Melatonin Neurim 2 mg á hverju kvöldi í 3 vikur, var sýnt fram á ávinning hjá meðhöndluðum sjúklingum samanborið við þá sem fengu lyfleysu að því er varðar biðtíma eftir svefni (bæði mældan á hlutlægan og huglægan hátt) og huglæg svefngæði og starfsgetu yfir daginn (endurnærandi svefn) án þess að nokkur skerðing yrði á árvekni yfir daginn.

Í svefnritarannsókn (PSG) með tveggja vikna undirbúningstímabili (einblindu með lyfleysumeðferð), því næst þriggja vikna meðferðartímabili (tvíblindu, með samanburði við lyfleysu og samsíða hópum) og loks þriggja vikna fráhvarfstímabili stýttist biðtími eftir svefni um 9 mínútur samanborið við lyfleysu. Melatonin Neurim breytti á engan hátt uppbyggingu svefnsins og hafði engin áhrif á lengd REM-svefns (svefnblikks). Engrar rénnar varð vart á starfsgetu yfir daginn við notkun Melatonin Neurim 2 mg.

Í rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu, því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum og loks tveggja vikna fráhvarfstímabili með lyfleysu var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 47% í Melatonin Neurim-hópnum samanborið við 27% í lyfleysuhópnum. Þar að auki bötundu svefngæði og árvekni í morgunsárið marktækt við notkun Melatonin Neurim samanborið við lyfleysu. Svefnbreytur færðust smátt og smátt aftur í grunnildi, án þess að vart yrði afturkasts, aukinna aukaverkana og aukinna fráhvarfseinkenna.

Í annarri rannsókn á göngudeildarsjúklingum með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og því næst þriggja vikna slembiröðuðu, tvíblindu meðferðartímabili með samanburði við lyfleysu hjá samsíða hópum var hlutfall sjúklinga sem sýndi klínískt marktækan bata bæði á svefngæðum og árvekni í morgunsárið 26% í Melatonin Neurim-hópnum samanborið við 15% í lyfleysuhópnum. Melatonin Neurim stýtti biðtíma eftir svefni að sögn sjúklinganna sjálfra um 24,3 mínútur samanborið við 12,9 mínútur hjá þeim sem fengu lyfleysu. Að sögn sjúklinganna sjálfra færðust svefngæði, fjöldi vöknunartilvika og árvekni í morgunsárið marktækt til betri vegar við notkun Melatonin Neurim samanborið við lyfleysu. Lífsgæði bötundu marktækt við notkun Melatonin Neurim 2 mg samanborið við lyfleysu.

Í annarri slembiraðaðri klínískri rannsókn (n=600) voru áhrif Melatonin Neurim borin saman við lyfleysu í allt að sex mánuði. Sjúklingum var slembiraðað á ný eftir 3 vikur. Rannsóknin sýndi fram á breytingu til batnaðar hvað varðar þann tíma sem það tekur að sofna, svefngæði og árvekni að morgni, án fráhvarfseinkenna eða að svefnleysi taki sig upp að nýju eftir að lyfjagjöf er hætt. Rannsóknin sýndi

að ávinningur sem sást eftir 3 vikur viðhélst í allt að 3 mánuði, en uppfyllti ekki grunnskilyrðin eftir 6 mánuði. Eftir 3 mánuði sýndu u.þ.b. 10 % fleiri í Melatonin Neurim hópnum svörun en í lyfleysuhópnum.

### *Börn*

Rannsókn hjá börnum (n=125) með 2, 5 eða 10 mg skömmtum af melatóníni með forðaverkun í margfeldum af 1 mg smátöflum (lyfjaform sem hentar aldurshópnum), með tveggja vikna grunntímabili með lyfleysu og með samhliða hópi sem var slembiraðað á tvíblinda meðferð með samanborði við lyfleysu yfir 13 vikna tímabil, sýndi fram á bættan heildarsvefntíma (TST) eftir 13 vikna tvíblinda meðferð; þátttakendur sváfu lengur með virkri meðferð (508 mínútur) samanborið við lyfleysu (488 mínútur).

Einnig minnkaði biðtími eftir svefni með virkri meðferð (61 mínútur) samanborið við lyfleysu (77 mínútur) eftir 13 vikur í tvíblindri meðferð, án þess að valda því að vöknun ætti sér stað fyrr.

Auk þess var minna brottfall þátttakenda í virka meðferðarhópnum (9 sjúklingar; 15,0%) samanborið við lyfleysuhópinn (21 sjúklingur; 32,3%). Greint var frá aukaverkunum við meðferðina hjá 85% sjúklinga í virka hópnum og 77% í lyfleysuhópnum. Truflanir í taugakerfi voru algengari í virka hópnum, 42% sjúklinga samanborið við 23% í lyfleysuhópnum, aðallega í formi tíðari svefnhöfga og höfuðverkja í virka hópnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Frásög eftir inntöku melatóníns er algjört hjá fullorðnum en getur minnkað um allt að 50% hjá eldra fólki. Lyfjahvörf melatóníns eru línuleg á bilinu 2-8 mg.

Aðgengi er um það bil 15%. Umtalsvert umbrot verður við fyrstu umferð í lifur og áætlað er að það sé 85%. Tíminn fram að hámarksþéttni í plasma ( $T_{max}$ ) eftir neyslu á mat er 3 klst. Frásogshraði og hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) melatóníns eftir inntöku Melatonin Neurim 2 mg breytist við neyslu á mat. Þegar fyrir hendi var matur hægðist á frásogi melatóníns og því kom hámarksþéttni í plasma seinna fram ( $T_{max}=3,0$  klst á móti  $T_{max}=0,75$  klst) og var lægri ( $C_{max}=1020$  á móti  $C_{max}=1176$  pg/ml) eftir neyslu á mat.

### Dreifing

Binding melatóníns við plasmaprótein in vitro er um það bil 60%. Melatonin Neurim binst aðallega við albúmin, alfa1-sýru glýkoprótein og eðlisþungt lípóprótein.

### Umbrot

Upplýsingar úr tilraunum benda til þess að ísóensímin CYP1A1, CYP1A2 og hugsanlega CYP2C19, sem tilheyra cytókróm P450 kerfinu, taki þátt í umbrotum melatóníns. Helsta umbrotsefnið er 6-súlfatoxý-melatónín (6-S-MT), sem er óvirkt. Umbrotin fara fram í lifur. Útskilnaði umbrotsefnisins lýkur á 12 klst. eftir inntöku.

### Brotthvarf

Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) er 3,5-4 klst. Brotthvarf verður með útskilnaði umbrotsefnanna um nýru, 89% sem súlfat- og glúkóroníðsamtengingar 6-hýdroxýmeltóníns, og 2% eru skilin út sem melatónín (óbreytt virkt innihaldsefni).

### Kyn

Vart verður þre- til fjórfaldrar hækkunar á hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) hjá konum samanborið við karla. Einnig hefur sést fimmfaldur munur á  $C_{max}$  hjá mismunandi einstaklingum af sama kyni.

Enginn mismunur reyndist hins vegar vera á lyfhrifum hjá körlum og konum þrátt fyrir mismunandi blóðgildi.

## Sérstök þýði

### *Eldra fólk*

Vitað er að umbrot melatóníns minnka með aldrinum. Við prófun á ýmsum skömmtum hefur verið greint frá hærri AUC- og  $C_{max}$ -gildum hjá eldri sjúklingum samanborið við þá sem yngri eru, sem endurspeglar minni umbrot melatóníns hjá eldra fólki.  $C_{max}$ -gildi nema u.þ.b. 500 pg/ml hjá fullorðnum (18-45) samanborið við 1200 pg/ml hjá eldra fólki (55-69); AUC-gildi nema u.þ.b. 3.000 pg\*klst/ml hjá fullorðnum samanborið við 5.000 pg\*klst/ml hjá eldra fólki.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Upplýsingar innan fyrirtækisins benda til þess að engin uppsöfnun verði á melatóníni eftir endurtekna skammta. Sú niðurstaða samræmist stuttum helmingunartíma melatóníns hjá mönnum.

Blóðgildi sem mæld voru hjá sjúklingum kl. 23:00 (2 klst eftir lyfjagjöf) voru  $411,4 \pm 56,5$  eftir 1 viku af daglegri lyfjagjöf og  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml eftir 3 vikur af daglegri lyfjagjöf og eru svipuð blóðgildum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt af Melatonin Neurim 2 mg.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Umbrot melatóníns fara aðallega fram í lifur og því leiðir skert lifrarstarfsemi til þess að innræn melatóníngildi hækka.

Plasmagildi melatóníns hjá sjúklingum með skorpulifur voru marktækt hærri yfir daginn. Hjá sjúklingunum kom fram marktækt minni heildarútskilnaður 6-súlfatoxýmelatóníns miðað við samanburðarhóp.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klínísku notkun.

Rannsóknin á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum leiddi ekki í ljós nein áhrif er skipta máli hjá mönnum.

Hvað varðar eiturverkanir á æxlun olli inntaka melatóníns hjá þunguðum kvenmúsum, rottum eða kaninum engum skaðlegum áhrifum á afkvæmi, en sem mælikvarði á þau var stuðst við lífvæni fóstara, frábrigði í beinagrind og líffærum, kynjahlutfall, fæðingarþyngd og síðari líkams-, starfs- og kynþroska. Smávægilegra áhrifa á vöxt og lífvæni eftir fæðingu varð vart hjá rottum, en þó einungis þegar notaðir voru mjög stórir skammtar sem jafngilda u.þ.b. 2000 mg/dag fyrir menn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Ammoníómetakrýlat hjálfjölliða af gerð B

Kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat

Laktósaeinhýdrat

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Töflunum er pakkað í mattar PVC/PVDC-þynnupakkningar með bakhlið úr álpynnu. Pakkinn inniheldur eina þynnupakkningu með 7, 20 eða 21 töflu eða tvær þynnupakkningar með 15 töflum hvor (30 töflum). Þynnupakkningunum er pakkað í pappaðskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Frakklandi  
Netfang: regulatory@neurim.com

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1694/001  
EU/1/22/1694/002  
EU/1/22/1694/003  
EU/1/22/1694/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{DD. mánuður ÁÁÁÁ.}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU  
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.  
Estrada Consiglieri Pedroso 123  
Queluz De Baixo  
Barcarena  
2734-501  
Portugal

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Vía Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
Madrid, 28805  
Spánn

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Melatonin Neurim 2 mg forðatöflur  
melatónín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2 mg melatónín.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.  
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forðatöflur  
7 töflur  
20 töflur  
21 tafla  
30 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Frakklandi  
Netfang: regulatory@neurim.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1694/001 7 töflur  
EU/1/22/1694/002 20 töflur  
EU/1/22/1694/003 21 tafla  
EU/1/22/1694/004 30 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Melatonin Neurim 2 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>ÞYNNUPAKKNING</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Melatonin Neurim 2 mg forðatöflur  
melatónín

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP:

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot:

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAD</b> |
|-----------------|

## **B. FYLGISEÐILL**

## **Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

### **Melatonin Neurim 2 mg forðatöflur** melatónín

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Melatonin Neurim og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Melatonin Neurim
3. Hvernig nota á Melatonin Neurim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Melatonin Neurim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Melatonin Neurim og við hverju það er notað**

Virka efnið í Melatonin Neurim, melatónín, tilheyrir flokki náttúrulegra hormóna sem líkaminn framleiðir.

Melatonin Neurim er notað eitt sér til skamms tíma við frumkomnu svefnleysi (þrálátum erfiðleikum við að sofna, halda svefni eða við litlum svefngæðum) hjá sjúklingum á aldrinum 55 ára og eldri. Að svefnleysið sé kallað „frumkomið“ merkir að ekki hafi greinst orsök fyrir því, þ.m.t. lækisfræðileg, andleg eða umhverfisleg orsök.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Melatonin Neurim**

**Ekki má nota Melatonin Neurim**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir melatóníni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Melatonin Neurim er notað.

- Ef fyrir hendi eru lifrar- eða nýrnakvillar. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Melatonin Neurim hjá fólki með lifrar- eða nýrnasjúkdóma. Því ber að ráðfæra sig við lækinn áður en Melatonin Neurim er tekið þar sem ekki er mælt með notkun þess.
- Ef lækni hefur staðfest óþol fyrir sykri.
- Ef staðfest hefur verið að fyrir hendi sé sjálfsnæmissjúkdómur (sem einkennist af því að eigið ónæmiskerfi „ræðst á“ líkamann). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Melatonin Neurim hjá fólki með sjálfsnæmissjúkdóma. Því ber að ráðfæra sig við lækinn áður en Melatonin Neurim er tekið þar sem ekki er mælt með notkun þess.
- Melatonin Neurim getur valdið svefndrunga. Gæta ber varúðar ef vart verður við svefndrunga, sem getur skert hæfni til athafna á borð við akstur.
- Reykingar geta dregið úr virkni Melatonin Neurim þar sem efni í tóbaksreyk geta aukið niðurbrot melatóníns í lifur.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum á aldrinum 0 til 18 ára lyfið því það hefur ekki verið rannsakað og áhrif þess eru ekki þekkt. Annað lyf sem inniheldur melatónín getur hentað betur til notkunar hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Melatonin Neurim**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Meðal þessara lyfja eru:

- Flúvoxamín (notað sem meðferð við þunglyndi og árattu- og þráhyggjuröskun), psóralenar (til meðferðar við húðsjúkdómum á borð við psoriasis), címetidín (til meðferðar við magakvilla á borð við magasár), kínlónar og rifampicín (til meðferðar við bakteríusýkingum), östrógen (notuð í getnaðarvarnalyf eða hormónauppbótarmeðferð) og karbamazepín (til meðferðar við flogaveiki).
- Adrenvirkir örvar/hemlar (svo sem ákveðnar gerðir lyfja sem notuð eru til að stjórna blóðþrýstingi með því að þrengja æðar, lyf við nefstíflu, blóðþrýstingslækkandi lyf), ópíumörvar/hemlar (svo sem lyf sem notuð eru sem meðferð við lyfjafíkn), prostaglandínhemlar (svo sem bólgueyðandi verkjalyf), þunglyndislyf, trýptófan og áfengi.
- Svefnlyf bæði með og án bensódíasepíns (lyf sem notuð eru til að framkalla svefn eins og t.d. zaleplon, zolpídem og zópíklón).
- Tíoriadazín (til meðferðar við geðklofa) og ímípramín (til meðferðar við þunglyndi).

### **Notkun Melatonin Neurim með mat, drykk eða áfengi**

Takið Melatonin Neurim eftir mat. Drekkið hvorki áfengi fyrir, meðan né eftir að Melatonin Neurim er tekið því það dregur úr verkun Melatonin Neurim.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki má nota Melatonin Neurim við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Melatonin Neurim getur valdið svefndrunga. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skalt þú hvorki aka né stjórna vélum. Ef þú átt við viðvarandi svefndrunga að stríða skalt þú ráðfæra þig við lækinn.

### **Melatonin Neurim inniheldur laktósaeinhýdrat**

Melatonin Neurim inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Melatonin Neurim**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein Melatonin Neurim tafla (2 mg), sem tekin er inn daglega eftir mat, 1-2 klst. fyrir háttatíma. Halda má áfram með þann skammt í allt að þrettán vikur.

Kyngja ber töflunni heilli. Hvorki skal mylja Melatonin Neurim töflur né skera þær í tvennt.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef óvart er tekinn of stór skammtur af lyfinu skal hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

Ef tekinn er stærri skammtur en ráðlagður dagskammtur gæti það valdið svefndrunga.

### **Ef gleymist að taka Melatonin Neurim**

Ef þú gleymir að taka töfluna skaltu taka aðra töflu um leið og þú manst eftir því, áður en þú ferð að sofa, eða bíða þar til tími er kominn til að taka næsta skammt, og þá halda áfram eins og frá var horfið.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Melatonin Neurim**

Ekki er vitað um nein skaðleg áhrif af því að rjúfa eða hætta meðferð fyrr en til stóð. Ekki er vitað til þess að notkun Melatonin Neurim valdi fráhrarfseinkennum eftir að meðferð er lokið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef vart verður við einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, sem teljast alvarlegar, skal hætta að nota lyfið og hafa **samstundis** samband við lækinn:

### **Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)**

- Brjóstverkur

### **Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)**

- Meðvitundarleysi eða yfirlið
- Alvarlegur brjóstverkur vegna hjartaöngvar
- Merkjanlegur hjartsláttur
- Þunglyndi
- Sjónskerðing
- Óskýr sjón
- Vistarfíring
- Svimi (sundltilfinning eða tilfinning um að „allt hringsnúist“)
- Rauð blóðkorn í þvagi
- Fækkun á hvítum blóðkornum
- Fækkun á blóðflögum, sem eykur hættu á blæðingu eða mari
- Psoriasis

Ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum, sem ekki teljast alvarlegar, skal hafa samband við lækinn og/eða leita ráða hjá heilbrigðisþjónustunni:

### **Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)**

Bráðlyndi, taugaveiklun, eirðarleysi, svefnleysi, óeðlilegir draumar, martraðir, kvíði, mígreni, höfuðverkur, svefnhöfði (þreyta, þróttleysi), eirðarleysi með aukinni athafnasemi, sundl, þreyta, hár blóðþrýstingur, verkur í efri hluta kviðar, meltingartregða, munnsár, munnþurrkur, ógleði, breytingar á efnasamsetningu blóðsins sem gætu valdið gulum blæ á húð eða augum, húðbólga, nætursviti, kláði, útbrot, húðþurrkur, verkir í útlimum, tíðalokaeinkennum, slappleikatilfinning, glúkósaseyting í þvagi, óhóflegt prótein í þvagi, óeðlileg lifrarstarfsemi og þyngdaraukning.

### **Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)**

Ristill, mikið magn fitusameinda í blóði, lækkun á kalsíum í blóði, lækkun á natríum í blóði, breytt skaplyndi, árásargirni, óróleiki, grátur, streitueinkennum, vöknun snemma morguns, aukin kynhvöt, depurð, minnisskerðing, athyglisbrestur, draumkennt ástand, fótaóeirð, lítil svefngæði, náladofi, aukin társeyting (tárbot augu), sundl þegar staðið eða setið er, hitakóf, vélindabakflæði, magakvillar, blöðrur í munni, sár á tungu, meltingartruflanir, uppköst, óeðlilegt garnagaul, vindgangur, of mikil

munnavatnsframleiðsla, andremma, óþægindi í kviði, meltingarfærakvillar, bólga í magaslímhúð, exem, húðútbrot, húðbólga á höndum, útbrot með kláða, naglakvillar, liðbólga, vöðvakrampar, hálsverkur, sinadrættir að nóttu, stinning getnaðarlíms varir lengi og kann að vera sársaukafull, bólga í blöðruhálskirtli, þreyta, verkir, þorsti, mikil þvaglát, þvaglát að nóttu, hækkuð lifrarendím, óeðlileg blóðsölt og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður.

**Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

Ofnæmisviðbrögð, munnbólga eða tungubólga, bólga í húð og óeðlileg mjólkurútfærð.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Melatonin Neurim**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir (EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Melatonin Neurim inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er melatónín. Hver forðatafla inniheldur 2 mg melatónín.
- Önnur innihaldsefni (hjálprefni) eru ammoníómetakrýlat hjálfjölíða af gerð B, kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat, laktósaeinhýdrat, kísill (vatnsfrí kvoða), talkúm og magnesíumsterat.

**Lýsing á útliti Melatonin Neurim og pakkningastærðir**

Melatonin Neurim 2 mg forðatöflur fást sem hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur. Hver askja af töflum inniheldur eina þynnupakkningu með 7, 20 eða 21 töflu eða askja getur innihaldið tvær þynnupakkningar með 15 töflum hvor (30 taflna askja). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

### Markaðsleyfishafi:

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL  
4 rue de Marivaux  
75002 Paris  
Frakklandi  
Netfang: regulatory@neurim.com

### Framleiðandi:

Staðir sem annast lokasamþykki innan EES:

Iberfar Indústria Farmacêutica S.A.  
Estrada Consiglieri Pedroso 123  
Queluz De Baixo  
Barcarena  
2734-501  
Portúgal

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Vía Complutense, 140  
Alcalá de Henares  
Madrid, 28805  
Spánn

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.